J Korean Gastric Cancer Assoc
2009;9(1):26-30

□ 원 저 □

위암환자에서 수술 전 말초혈액 림프구 수와 예후

경북대학교 의과대학 경북대학교병원 외과학교실

강신용 · 유완식 · 정호영 · 박성훈

목적: 위암환자에서 면역기능이 암 발생과 치료후의 예후와 관련이 있는 것으로 알려져 있어 본 연구에서는 위암환자에서 수술 전 말초혈액내 림프구 수와 예후와의 관계를 알아보고자 하였다.
대상 및 방법: 1990년부터 1999년까지 10년 동안 위선암으로 근치적 수술을 받은 환자들 중에서 수술 전 백혈구 수와 림프구 수를 확인할 수 있었던 1,054명의 환자들을 대상으로 하였다.
결과: 대상환자 중 림프구 수가 1,500/ul 미만인 환자는 289명이었고 1,500/ul 이상인 환자는 765명이었다. 60세 이상의 환자에서($P<0.001$), 종양의 크기가 5 cm 이상의 경우에 림프구 수가 통계학적으로 유의하게 낮았고($P<0.001$), 병기에 따라서 림프구 수가 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($P=0.038$). 단변량 분석 결과 림프구 수가 1,500/ul 미만인 군의 5년 및 10년 생존율은 각각 72.4%, 63.5%였고, 림프구 수가 1,500/ul 이상인 군의 5년 및 10년 생존율은 각각 80.1%, 76.6%로 통계학적으로 유의한 차이가 있었다($P=0.002$). 그러나 다변량 분석 결과 림프구 수에 따른 생존율은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다.
결론: 근치적 위절제술을 받은 위암환자의 수술 전 말초혈액의 림프구 수의 측정은 쉽고 간편하게 할 수 있고 림프구 수에 따라서 예후에 유의한 차이가 있으나 독립적인 예후 인자로서의 가치는 없는 것으로 생각된다.

중심 단어: 위암, 림프구 수, 예후

서 론

위암은 최근 세계적으로 발생빈도가 점차 감소 추세에 있지만 아직도 세계적으로 두 번째로 가장 흔하게 발생하는 암이다.(1) 우리나라에서 위암은 여전히 가장 흔하게 발생하고 폐암에 이어 높은 암 사망률이 보고된다.(2) 위암은 초기 병소의 조기진단으로 완치를 기대할 수 있지만 진단 당시 진행된 경우가 많아 위암으로 인한 사망률은 높은 편이다. 위암에서 예후인자를 확인하는 것은 환자의 생존율을 예측하고 적절한 치료 방법을 결정하기 위해 필수적이다. 위암의 예후에 영향을 미칠 수 있는 인자는 여러 가지가 있는데 이를 환자관련 인자, 종양관련 인자, 치료관련 인자로 구분할 수 있다. 환자와 관련된 인자는 성별, 연령, 체중, 과거병력, 동반 질환 등이 있으며, 종양관련 인자는 종양의 크기, 위치, 육안형, 위벽 침윤도, 림프절 전이 정도, 원격전이 유무, 조직형, 림프관 침윤 여부, 혈관 침윤 여부 등이 있고 치료에 관한 인자는 근치적 절제 여부, 수술방법, 림프절 절제 정도, 합병절제 여부, 수혈, 보조적 항암화학요법 등이 있다.(3,4) 그 중에서 위벽 침윤도, 림프절 전이 정도, 종양의 육안형 등이 근치적 절제술 후의 독립적인 예후 인자로 보고되고 있다.(5-7)

면역상태와 암 진행 그리고 면역상태와 예후의 관련성에 대해 연구가 많이 있으며, 대부분의 연구들에 의하면 진행된 암환자에서는 면역기능이 전반적으로 손상된 것이 증명되었다.(8-10) 암환자에서의 세포성 면역의 기능적 및 양적 저하에 대한 관찰이 많이 보고되고 있는데,(11,12) 이러한 면역학적 변화는 소화기암 환자의 불량한 예후와 관련이 있는 것으로 보고되고 있다.(13) 그러나 면역학적 손상의 원인이나 암 발생과 진행의 연관성에 대해서는 아직 명확하게 밝혀져 있지 않다.(14)

면역기능의 저하는 종양의 침습 정도, 림프절 전이 유무, 종양크기와 같은 암의 진행과 관련이 있다고 알려져 있다.(12) 위암환자에서 면역기능이 암 발생과 치료후의 예후와 관련이 있는 것으로 알려져 있다.(16,17)

일부 연구에서 수술 전 말초혈액 내 림프구 수를 위암의 예후 인자로 제안하고 있어서(16,18) 이를 확인하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

경북대학교병원 외과에서 1990년부터 1999년까지 10년 동안 위선암으로 근치적 수술을 받은 환자들 중에서 수술 전 백혈구 수와 림프구 수를 확인할 수 있었던 1,054명의 환자들을 대상으로 하였다. 이들 중 남자는 691명, 여자는 393명이었고 연령분포는 19세에서 83세였고 중간 연령은 56세였다.

수술 전 환자의 전주정맥에서 채취한 혈액 3 ml를 EDTA

책임저자: 강신용, 대구광역시 중구 동덕로 200번지
경북대학교병원 외과, 700-721
Tel: 053-420-5605, Fax: 053-421-0510
E-mail: lord11@empal.com
투고일(2008년 12월 3일), 수정일(1차: 2009년 2월 20일, 2차: 3월 10일), 게재확정일(2009년 3월 16일)
본 논문은 2008년도 대한위암학회 추계학술대회에서 포스터 발표되었음.

tube에 넣어 자동 혈구계산기를 이용하여 검사를 시행하였고 백혈구 수 및 림프구 퍼센트를 확인 하여 백혈구 수와 림프구 퍼센트를 곱한 값을 총 림프구 수로 하였다.

연령은 60세를 기준으로 하여 60세 미만과 60세 이상으로 군을 나누었고 병기는 1997년도 UICC의 TNM분류법(19)을 따랐다. 수술은 종양의 위치와 육안적 소견에 따라 위 아전절제 또는 위 전절제를 시행하였고 병소의 크기는 장경(cm)을 기준으로 하였으며, 육안형은 조기위암과 진행위암으로 구분하였다. 조직학적 분류는 분화형과 미분화형으로 분류하였다.

각 변수의 비교는 Pearson's chi-square test를 이용하였다. 질병 특이 생존율을 Kaplan-Meier법으로 구하여 Log-rank 방법으로 비교하였고, Cox proportional hazards model을 이용하여 다변량 분석을 하였으며, P값이 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1) 수술 전 말초혈액의 백혈구 수 및 림프구 수

대상환자의 수술 전 말초혈액의 백혈구 수는 최소값 1,200/ul, 최대값 19,300/ul였고 평균값은 6,406±1,950/ul였다. 림프구 수의 비율은 평균값은 30.8±9.2%였고 백혈구 수와 림프구 수의 비율을 곱한 값인 총 림프구 수는 246/ul에서 8,685/ul였으며 평균값은 1,927±740/ul였다.

림프구 수의 중앙값은 1,883/ul였고 25% (1,461/ul)에서 75% (2,268/ul)의 값 중에서 림프구 수의 적합한 분류를 확인 하기 위해 가장 높은 X^2 결과가 나온 림프구 수 1,500/ul를 두 그룹 사이의 분류 기준으로 결정하였다(X^2 value= 11.336; P＜0.001).

Table 1. Clinicopathologic characteristics of gastric cancer according to lymphocyte count

Variable	Lymphocyte count		P value
	＜1,500/ul (n=289)	≥1,500/ul (n=765)	
Sex			0.938
Male	190 (27.5)	501 (72.5)	
Female	99 (27.3)	264 (72.7)	
Age			＜0.001
＜60	137 (23.2)	454 (76.8)	
≥60	152 (32.8)	311 (67.2)	
Gross type			0.052
EGC*	92 (23.9)	293 (76.1)	
AGC†	197 (29.4)	472 (70.6)	
Lymph node metastasis			0.102
No	160 (25.6)	466 (74.4)	
Yes	129 (30.1)	229 (69.9)	
Final stage			0.038
IA	76 (22.8)	258 (77.2)	
IB	70 (27.2)	187 (72.8)	
II	52 (28.0)	134 (72.0)	
IIIA	49 (33.8)	96 (66.2)	
IIIB	25 (26.3)	70 (73.7)	
IV	17 (45.9)	20 (54.1)	
Tumor size			＜0.001
＜5 cm	151 (22.5)	519 (77.5)	
≥5 cm	138 (35.9)	246 (64.1)	
Differentiation			0.619
Differentiated	142 (26.7)	389 (73.3)	
Undifferentiated	147 (28.1)	376 (71.9)	

Values in parentheses are percentages. *Early gastric cancer. †Advanced gastric cancer.

Table 2. Survival rates of patients with gastric cancer

Variable	No. of patients	5-ysr* (%)	10-ysr (%)	P value
Lymphocyte count				0.002
＜1,500/ul	289	72.4	63.5	
≥1,500/ul	765	80.1	76.6	
Sex				0.899
Female	363	77.7	73.2	
Male	691	78.2	73.2	
Age				0.003
＜60	591	81.2	77.3	
≥60	463	73.9	67.1	
Gross type				＜0.001
Early gastric cancer	385	96.7	93.3	
Advanced gastric cancer	669	67.2	61.8	
Lymph node metastasis				＜0.001
No	626	93.3	90.0	
Yes	428	56.0	49.2	
Final stage				＜0.001
IA	334	97.8	94.8	
IB	257	91.7	87.8	
II	186	72.3	62.2	
IIIA	145	54.1	48.4	
IIIB	95	39.4	38.1	
IV	37	25.6	25.6	
Tumor size				＜0.001
＜5 cm	670	87.9	83.1	
≥5 cm	384	60.7	56.0	
Differentiation				＜0.001
Differentiated	531	83.3	79.3	
Undifferentiated	523	72.6	67.0	
Extent of gastric resection				＜0.001
Subtotal gastrectomy	816	82.9	78.1	
Total gastrectomy	238	61.0	56.3	

*Year survival rate.

2) 림프구 수에 따른 임상병리학적인 특징

대상환자 중 림프구 수가 1,500/ul 미만인 환자는 289명이었고 1,500/ul 이상인 환자는 765명이었다(Table 1). 60세 이상의 환자에서(P＜0.001), 종양의 크기가 5 cm 이상(P＜0.001)일 경우 림프구 수가 통계학적으로 유의하게 낮았고, 림프구 수가 1,500/ul 미만인 환자의 비율은 병기에 따라서 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(P=0.038).

조기위암에 비해 진행성 위암에서 림프구 수가 낮은 경향을 보였다(P=0.052). 성별, 림프절 전이 유무, 조직학적 분화도에 따른 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다.

3) 임상병리학적인 특성에 따른 질병 특이 생존율

예후 인자에 따른 질병 특이 생존율은 Table 2와 같으며 림프구 수가 1,500/ul 미만인 군의 5년 및 10년 생존율은 각각 72.4%, 63.5%였다. 림프구 수가 1,500/ul 이상인 군의 5년 및 10년 생존율은 각각 80.1%, 76.6%로 통계학적으로 유의한 차이가 있었다(P=0.002)(Fig. 1).

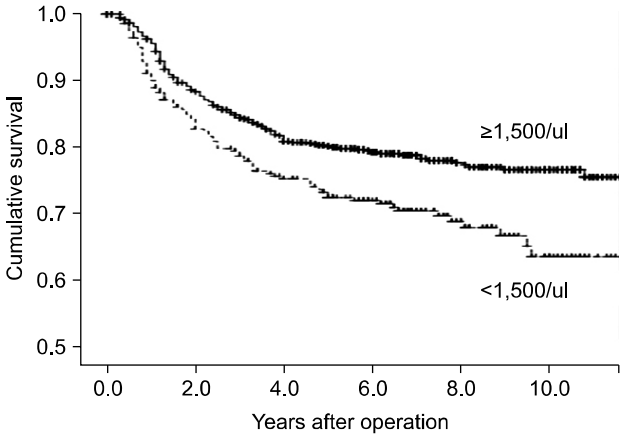

Fig. 1. Survival distributions of patients with gastric cancer according to the lymphocyte count (P=0.002).

Table 3. Multivariate analysis by the Cox proportional hazards model

Variable	Relative risk (95% CI*)	P value
Age	1.473 (1.145～1.895)	0.003
Lymph node metastasis	4.202 (3.027～5.834)	＜0.001
Gross type	3.477 (2.045～5.912)	＜0.001
Tumor size	1.584 (1.204～2.084)	0.001
Extent of gastric resection	1.440 (1.103～1.880)	0.007

*Confidence interval.

4) 예후 인자들의 다변량 분석

다변량 분석결과는 Table 3과 같으며 림프구 수에 따른 생존율은 독립적인 예후인자가 아니었다(P=0.452).

고 찰

Humphrey 등(12)은 면역 기능의 저하가 종양의 침습정도, 림프절 전이와 관련이 있는 것으로 보고하고 있는데, 송 등(15)은 종양의 침윤도와 림프절 전이에 따른 림프구 수의 감소를 확인 하였으나 전체적인 위암의 병기와의 관련성은 확인하지 못했다. 홍 등(16)은 위암환자에서 림프구 수의 감소와 병기의 진행과 관계가 있는 것으로 보고하고 있으나 대상 환자의 수가 적은 한계를 가지고 있다. 본 연구에서는 육안형(P=0.052) 및 림프절 전이 유무(P=0.107)와 림프구 수와의 통계학적인 유의한 차이를 발견 하지 못했다. 병기가 증가 할수록 림프구 수가 낮은 결과를 보였으나 IIIB 기에서 림프구 수가 증가하는 결과를 보여 결과적으로 전체적인 위암의 병기와 일관성을 확인하지 못했다.

Costa 등(18)은 다변량 분석에서 수술 전 혈중 림프구 수가 1,390/ul 보다 낮은 군에서 사망 위험율이 1.8배(P=0.027) 높은 것으로 나타나 림프구 수가 위암의 독립적인 예후인자로서 가치가 있는 것으로 보고했다. 본 연구에서는 림프구 수 1,500/ul를 기준으로 한 단변량 분석에서는 림프구 수가 1,500/ul 이상인 군의 생존율이 통계학적으로 유의하게 높은 것으로 나타났다(P=0.002). 그러나 다변량 분석에서 통계학적인 유의성이 없어 림프구 수가 독립적인 예후인자로서의 의미를 가지지는 못했다.

지금까지의 연구로는 면역 기능의 감소가 종양 발생을 증가 시키는지 또, 어떻게 그렇게 되는지에 대한 명확한 결론은 나지 않은 상태이다. 그러나 나이가 증가함에 따라 대부분의 암의 발생 빈도가 증가 한다는 사실은 면역 기능의 감소가 노인에서 종양 형성에 기여 한다는 가설을 가능하게 한다.(19) 또한 면역 기능의 감소와 종양의 진행과 관련이 있다는 보고들(8-10)을 참고할 때 면역 기능이 감소된 노인 환자들이 젊은 환자들에 비하여 생존율이 감소할 것으로 추론해 볼 수 있다. 본 연구에서는 60세 이상인 군이 60세 미만인 군에 비하여 림프구 수가 통계학적으로 유의하게 낮은 결과를 보였다(P=0.001). 60세를 기준으로 시행한 단변량 분석에서 60세 미만인 군에서 생존율이 유의하게 증가 하였고, 다변량 분석에서 60세 이상인 군의 사망 위험도가 60세 미만인 군에 비하여 1.473배로 통계학적으로 유의하게 높은 결과가 나왔다(P=0.003). 이는 위암 환자에서 연령과 면역 반응과의 관계가 생존율에 영향을 미치는 것으로 생각해 볼 수 있다.

결 론

근치적 위절제술을 받은 위암환자의 수술 전 말초혈액의 림프구 수의 측정은 쉽고 간편하게 할 수 있으나 독립적인 예후 인자로서의 가치는 없는 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. Ann Surg 2005;241:27-39.
2. The Information Committee of the Korean Gastric Cancer Association. 2004 Nation-wide gastric cancer report in Korea. J Korean Gastric Cancer Assoc 2007;7:47-54.
3. Maruyama K. The most important prognostic factors for gastric cancer patients. A study using univariate and multivariate analyses. Scand J Gastroenterol 1987;22:63-68.
4. Msika S, Chastang C, Houry S, Lacaine F, Huguier M. Lymph node involvement as the only prognostic factor in curative resected gastric carcinoma: a multivariate analysis. World J Surg 1989;13:118-123.
5. Zhang XF, Huang CM, Lu HS, Wu XY, Wang C, Guang GX, Zhang JZ, Zheng CH. Surgical treatment and prognosis of gastric cancer in 2,613 patients. World J Gastro Enterol 2004;10:3405-3408.
6. Adachi Y, Shiraishi N, Suematsu T, Shiromizu A, Yamaguchi K, Kitano S. Most important lymph node information in gastric cancer: multivariate prognostic study. Ann Surg Oncol 2000;7:503-507.
7. Kim JP, Lee JH, Kim SJ, Yu HJ, Tang HK. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 10,783 patients with gastric. J Korean Gastric Cancer Assoc 1998;1:125-133.
8. Ha WS, Choi SK, Han HS, Hong SC, Park ST, Kim YC. Immunohistochemical study on the changes of the T lymphocytes and subsets in the peripheral blood of stomach cancer patients. J Korean Surg Soc 1991;49:290-297.
9. Braun DP, Harris JE. Relationship of leukocyte numbers, immunoregulatory cell function, and phytohem-agglutinin responsiveness in cancer patients. JNCI 1981;67:809-814.
10. Tsuyuguchi I, Shiratsuchi H, Fukuoka M. T-lymphocyte subsets in primary lung cancer. Jpn J Clin Oncol 1987;17:13-17.
11. Lee BH, Kim KJ, Hong KC, Woo JH. The significance of preoperative monitoring of Immune parameter in stomach cancer and in colorectal cancer. J Korean Surg Soc 1993;44:175-182.
12. Humphrey LJ, Singla O, Volenec FJ. Immunologic responsiveness of the breast cancer patient. Cancer 1980;46:893-898.
13. Machado IV, Ruiz DC, Blanca I. Characterization of cell-mediated immunity in longterm survivals of gastric or colorectal cancer. Am J Surg 1984;147:334-338.
14. Romano F, Uggeri F, Crippa S. Immunodeficiency in different histotypes of radically operable gastrointestinal cancer. J Exp Clin Cancer Res 2004;23:195-200.
15. Song SH, Lee HI, Park KH, Joo DH, Park SH, Yoo YO, Park KH, Kim SK. Clinical significance of lymphocyte subpopulations in peripheral blood from gastric cancer patients. J Korean Surg Soc 1998;55:6.
16. Hong WS, Min YI, Son YS, Hong SI. Peripheral blood lymphocyte subsets in patients with stomach cancer. J Korean Med Sci 1995;10:164-168.
17. Milašienė V, Stratilatovas1 E, Norkienė V. The importance of T-lymphocyte subsets on overall survival of colorectal and gastric cancer patients. Medicina 2007;43:548-554.
18. Costa MLV, Ribeiro KCB, Machado MAC, Costa AC LV, Montagnini AL. Prognostic score in gastric cancer: The importance of a conjoint analysis of clinical, pathologic, and therapeutic factors. Ann Surg Oncol 2006;13:843-850.
19. Sobin LH, Wittekind CH. TNM classification of malignant tumours. 5th ed. International Union Against Cancer (UICC). New York: Wiley, 1997:59-65.
20. Burns EA, Goodwin JS. Immunodeficiency of aging. Drugs Aging 1997;11:374-397.

= Abstract =

The Prognostic Value of the Preoperative Lymphocyte Count in Patients with Gastric Cancer

Shin Yong Kang, M.D., **Wan Sik Yu,** M.D., **Ho Young Chung,** M.D. and **Sung Hun Park,** M.D.

Department of Surgery, Kyungpook National University Hospital, Kyungpook National University College of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: The aim of this study was to evaluate the prognostic value of the peripheral blood lymphocyte count before surgery in those patients with gastric cancer.
Materials and Methods: The study group was comprised of a series of 1,054 patients who underwent curative gastrectomy. The appropriate lymphocyte count cutoff value was determined. The prognostic factors were evaluated by univariate and multivariate analyses.
Results: The lymphocyte count cutoff value was 1,500/ul. The patients were classified into two groups: Group A had a lymphocyte count $\geq$1,500/ul (n=765) and Group B had a lymphocyte count $<$1,500/ul (n=289). There were statistically significant differences between the groups according to their age ($P<0.001$), the tumor stage (P=0.038) and the tumor size ($P<0.001$). The 5- and 10-year survival rates of Group A were 80.1% and 76.6%, respectively and those of Group B were 72.4% and 63.5%, respectively (P=0.002). When multivariate analysis was performed by the Cox proportional hazards model, the lymphocyte count was not an independent prognostic factor.
Conclusion: Although the prognosis of patients with a high lymphocyte count was better than that of the patients with a low lymphocyte count, our results did not support using the preoperative peripheral blood lymphocyte count as an independent prognostic factor for patients with gastric cancer. **(J Korean Gastric Cancer Assoc 2009;9:26-30)**

Key Words: Gastric cancer, Lymphocyte count, Prognosis